

**OTOTOXIZITÄT VON AMINOGLYKOSIDEN
BEI (KLEIN -) KINDERN**

CHRISTINE FLEISCHMANN

1986

*Dr. ss
München*

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und
Ohrenkranke der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. H. Naumann

OTOTOXIZITÄT VON AMINOGLYKOSIDEN
BEI (KLEIN-)KINDERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christine Fleischmann

aus

Babenhausen

Jahr

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. K. Mees
Mitberichtererstatter:	Prof. Dr. H. H. Naumann
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.02.1986

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

<u>GLIEDERUNG</u>	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. AMINOGLYKOSID-ANTIBIOTIKA	3
1. Indikation	3
2. Wirkmechanismus und Pharmakokinetik	5
3. Applikation und Dosierung	6
4. Nebenwirkungen	10
4.1. Pathogenese	10
4.2. Nephrotoxizität	12
4.3. Ototoxizität	14
III. FRAGESTELLUNG	20
IV. METHODIK	21
1. Patientengut	21
2. Auswertung	22
V. ERGEBNISSE	24
1. Häufigkeit und Ausmaß der Hörstörungen	24
2. Altersverteilung der Kinder mit Hörstörungen	25
3. Dosierung und Applikation der Aminoglykoside	26
4. Fallbeschreibungen	28
5. Übersicht	44
VI. DISKUSSION	46
VII. ZUSAMMENFASSUNG	59
VIII. LITERATURVERZEICHNIS	61

I. EINLEITUNG

Wegen ihrer hohen Wirksamkeit gegenüber gramnegativen Problemkeimen sind die Aminoglykosid-Antibiotika trotz zahlreicher Alternativ-Präparate mit gleichem Wirkspektrum (Penicillinderivate, Cephalosporine) in Klinik und Praxis unersetzlich. Wesentliche Nebenwirkungen dieser Antibiotikagruppe sind die toxischen Effekte auf Innenohr und Niere.

Schon vor der Jahrhundertwende waren medikamentös verursachte Hör- und Gleichgewichtsstörungen bekannt, der Begriff "Ototoxizität" wurde aber erst 1945 von HINSHAW und FELDMAN nach Beobachtung von Schwindel und Hörstörungen infolge einer tuberkulostatischen Therapie mit Streptomycin geprägt (29). 1951 veröffentlichte GRAF eine Untersuchung über pathologische Veränderungen des menschlichen Innenohres, verursacht durch Aminoglykosid-Antibiotika (34).

Eine statistische Auswertung der Audiogramme von 390 mit Streptomycin behandelten Patienten zwischen 18 und 74 Jahren ergab, daß sich bei Erwachsenen die größte Empfindlichkeit gegenüber des ototoxischen Effekts der Aminoglykoside in der Altersgruppe der 40- bis 60-Jährigen findet (49). Was die Ototoxizität im Kindesalter anbelangt, ist die Diskussion kontrovers - ein Teil der Autoren ist der Meinung, daß diese Altersgruppe weniger empfindlich ist (3, 20, 22, 26, 33, 40, 43, 48, 49), eine andere Gruppe empfiehlt noch

größere Vorsicht bei der Behandlung von Kindern und Neugeborenen mit Aminoglykosiden (7, 12, 28, 31, 47).

Ziel dieser Arbeit ist es, Art und Häufigkeit von Hörstörungen bei 100 Kindern zu erfassen, die im Neugeborenen- bzw. Kleinkindesalter mit Aminoglykosiden behandelt worden sind.

II. AMINOGLYKOSID-ANTIBIOTIKA

1. Indikation

Unter Aminoglykosiden versteht man eine Gruppe basischer Antibiotika, die aus Streptomyces- und Microspora-Arten entwickelt worden sind. Ihre große Bedeutung erlangten sie zunächst durch den Einsatz von Streptomycin als Tuberkulostatikum (1944), seither wurden noch viele weitere, darunter auch halbsynthetische Derivate, entwickelt (vgl. dazu Tab. 1).

Tabelle 1

Entwicklung der wichtigsten Aminoglykosid-Antibiotika
(nach LANG 1976, KNOTHE 1984)

1944	Streptomycin
1946	Dihydrostreptomycin
1947	Framycetin (Siframycin ^R)
1949	Neomycin (Bykomycin ^R)
1957	Kanamycin
1959	Paromomycin
1961	Spectinomycin (Stanilo ^R)
1963	Gentamicin (Refobacin ^R)
1967	Tobramycin (Gernebcin ^R)
1970	Sisomicin (Extramycin ^R)
1972	Netilmicin (Certomycin ^R)
1975	Amikazin (Biklin ^R)
1978	Dibekacin (Orbicin ^R)

Das Wirkspektrum dieser Antibiotikagruppe ist relativ einheitlich, die einzelnen Substanzen unterscheiden sich lediglich in der spezies-gebundenen Wirkintensität. Außer Streptomycin, das heute praktisch nur noch in der Therapie der Tuberkulose eingesetzt wird, finden die Aminoglykosid-Antibiotika vor allem bei Infektionen mit gramnegativen Problemkeimen, insbesondere bei Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa*, Klebsiellen, *E. coli* und *Proteus*-Arten Anwendung (37). Sie haben sich daher besonders bei der Behandlung von Sepsis, Peritonitis, Endokarditis, Pneumonie, Meningitis, Osteomyelitis und Pyelonephritis bewährt (37).

Aminoglykosid-Antibiotika sollten nie ungezielt eingesetzt werden: Zum einen werden die Patienten der Gefahr eventueller Nebenwirkungen ausgesetzt, zum anderen beschleunigt die Anwendung ohne Antibiotogramm die Resistenz-Entwicklung (5, 37, 39). Bei dieser Resistenz handelt es sich in der Regel um eine Mehrfach-Resistenz, übertragen durch einen R-Faktor. Die resistenten Keime bilden Enzyme, die die Aminoglykoside intrazellulär, z. B. durch Azetylierung oder Adenylierung inaktivieren (37, 39).

Die Gene, die die Information für die Produktion dieser Enzyme tragen, liegen normalerweise auf extrachromosomalen Fragmenten der Bakterien-DNA, sogenannten Plasmiden. Einige der Plasmide sind in der Lage, mittels Konjugation Kopien ihrer selbst in andere Bakterien zu übertragen. Solche

Plasmide werden R-Faktoren genannt und bewirken häufig gleichzeitige Resistenz gegenüber mehreren Antibiotika (Mehrfach-Resistenz vom infektiösen Typus) (5).

Zahlreiche spezifisch wirksame Enzyme, wie z. B. die Gentamicin-Kanamycin-Azetyl-Transferase, die Gentamicin-Streptomycin-Spectinomycin-Adenyl-Transferase und die Streptomycin-Neomycin-Kanamycin-Phospho-Transferase sind bereits bekannt (39).

2. Wirkmechanismus und Pharmakokinetik

Hinsichtlich ihrer Wirkung gehören die Aminoglykosid-Antibiotika zu den eindeutig bakteriziden Stoffen, d. h., sie wirken nicht nur im Proliferations-, sondern auch im Ruhestadium des Keims. Bisher ist ein doppelter Wirkmechanismus bekannt (37, 39):

1. ein direkter Angriff auf die Zytoplasma-Membran
2. die irreversible Bindung an die bakteriellen Ribosomen. Die Folge davon sind Fehlinformationen bei der Protein-Biosynthese und sogenannte "Nonsens-Produkte", die u. a. in die Zytoplasma-Membran eingebaut werden. Diese wird dadurch permeabel, der Erreger verliert essentielle Bestandteile (37).

Die Aminoglykoside gehören zu den hydrophilen Pharmaka und zeigen somit auch die typischen pharmakokinetischen Eigenschaften dieser Gruppe: Schlechte enterale Resorption, nur

geringe Bindung an Plasma-Eiweiße, schlechtes Eindringen in Zellen und Ausscheidung überwiegend durch glomeruläre Filtration (5, 37). Die Blut-Hirn-Schranke wird kaum überschritten - unter normalen Umständen findet sich weniger als 1/10 der Plasma-Konzentration im Liquor (37). Um daher bei Meningitis adäquate Konzentrationen im Liquor zu erreichen, wurden mehrere Jahre lang trotz der damit verbundenen großen Gefahr einer Ototoxikose intrathekale Applikationen durchgeführt (5, 37). Ihre Zweckmäßigkeit wird heute angezweifelt, diese Applikationsart ist nicht mehr üblich (persönl. Mitteilung Prof. MARGET, 1985).

Die Plazenta-Schranke kann dagegen unter Umständen permeiert werden. Im Zusammenhang damit sind intrauterine Schädigungen durch Behandlung der Mutter mit Aminoglykosid-Antibiotika bekannt, doch differiert die Meinung verschiedener Autoren bezüglich des Risikos einer Aminoglykosid-Therapie während einer bestehenden Schwangerschaft (3, 24, 37, 39, 49). Auf jeden Fall ist während der ersten drei Schwangerschaftsmonate aus teratologischen Gründen besondere Vorsicht geboten (24, 37).

3. Applikation und Dosierung

Durch den hydrophilen Charakter und die möglichen Nebenwirkungen wird auch die Applikationsform der Aminoglykoside bestimmt, wobei sich die i. m.-Applikation als am günstigsten erwiesen hat.

Auf diese Weise können nach ca. einer Stunde maximale Serum-Konzentrationen erreicht werden (5, 31, 37, 39). Bei der Verabreichung per os wird dagegen weniger als 1 % resorbiert, was eine nur ungenügende Serum-Konzentration zur Folge hat (39, 49).

I. v. sollten die Aminoglykoside nicht als Bolus, sondern nur als langsame Tropfinfusion appliziert werden (24, 31, 39), da die Bolus-Injektion zu hohen Serumspiegeln und damit zu einem erhöhten Risiko für Innenohr und Niere führt (31) bzw. allgemein-toxische Reaktionen zu befürchten sind (24).

Da bei intraventrikulärer Injektion die größte Gefahr für eine Schädigung des VIII. Hirnnerven besteht, sollte davon nur in Ausnahmefällen Gebrauch gemacht werden (24, 39, 49). Eine Zunahme der Ototoxikosen beobachtete FEDERSPIEL 1982 darüberhinaus bei lokaler Anwendung. Auch andere Autoren warnen vor der Applikation von Aminoglykosiden auf großflächige Wunden oder im Mittelohr wegen des - wenn auch seltenen - möglichen ototoxischen Effekts (31, 39, 43). Einerseits besteht die Gefahr der verstärkten Resorption ins Gefäßsystem bei großflächigen Verbrennungen 2. oder 3. Grades, bei denen auch die tieferen gefäßführenden Hautschichten betroffen sind (43). Andererseits muß man von einem erhöhten ototoxischen Risiko bei perforiertem Trommelfell oder bei Anwendung Aminoglykosid-haltiger Ohrentropfen nach Parazentesen oder Einlage von Paukenröhrchen ausgehen (43).



Vor allem wird es jedoch abgelehnt, Aminoglykoside in Kombination mit anderen oto- bzw. nephrotoxischen Medikamenten, wie z. B. Schleifendiuretika (z. B. Furosemid, Etacrynsäure), einigen Cephalosporinen, Zytostatika (z. B. Cisplatin) oder anderen Aminoglykosid-Antibiotika zu verabreichen, da daraus eine additive Toxizität resultieren kann (5, 21, 24, 39, 43). Auch bei Patienten mit bereits bestehendem Nierenschaden sind Aminoglykoside nur mit größter Vorsicht anzuwenden (5, 24, 39, 43) - die für diese Patientengruppe erstellten Dosierungs-Richtlinien sind genau zu beachten. Dabei soll die Therapie stets mit voller Anfangsdosis (loading dose) begonnen und anschließend entsprechend angepaßt werden (35). Bei Patienten mit schweren Ausscheidungsstörungen sind die Aminoglykoside - bei nicht durchführbarem Monitoring - kontraindiziert (39).

Die Dosierung der Aminoglykosid-Antibiotika sollte nach Möglichkeit dem Körpergewicht angepaßt werden (5, 23, 39, 49), allerdings gestaltet sich dies aus mehreren Gründen problematisch:

1. der Übergangsbereich zwischen therapeutischer und toxischer Dosis ist ausgesprochen schmal (5)
2. die resultierenden Serumspiegel und Halbwertszeiten können individuell variieren (5)
3. die hydrophilen Aminoglykoside verteilen sich kaum im Fettgewebe, BARZA und SCHLEIFE empfehlen daher die Berechnung der Dosis auf der Basis des jeweiligen Idealgewichts bzw. der "mageren Körpermasse" (lean body mass).

Aufgrund dieser Problematik raten verschiedene Autoren zu einer Messung der minimalen und maximalen Serumkonzentrationen (vgl. Tab. 2), um die Gefahr von Oto- und Nephrotoxikosen zu reduzieren (5, 27, 31, 39).

Vor allem bei lebensbedrohlichen, gramnegativen Infektionen, bei prolongierter und hochdosierter Therapie, bei Niereninsuffizienz und instabiler Nierenfunktion sowie bei Behandlung von Neugeborenen und Kleinkindern gelten Serumkonzentrations-Kontrollen aus therapeutischen Gründen und zur Vermeidung toxischer Nebenwirkungen als indiziert (39).

Tabelle 2

Empfohlene Serumkonzentrationen einiger Aminoglykosid-Antibiotika (nach GATELL et al., 1983)

Antibiotikum	Spitzenspiegel	Talspiegel
	(mg/l)	(mg/l)
Gentamicin	5 - 10	< 2
Netilmycin	5 - 12	< 2
Sisomicin	5 - 10	< 2
Tobramycin	5 - 10	< 2
Amikacin	25 - 35	< 10

Tabelle 3 zeigt im Vergleich dazu die empfohlene Tagesdosierung verschiedener Aminoglykoside bei Kindern und Neugeborenen sowie deren Applikations-Form. FINITZO-HIEBER et al.

gaben im Vergleich dazu für Gentamicin eine etwas höhere Dosierung bei Neugeborenen an (in Abhängigkeit von Geburtsgewicht und postnatalem Alter), die nötig ist, um Serum-Maximalkonzentrationen innerhalb des therapeutischen Bereichs zu erlangen: 5 - 7,5 mg/kg/die.

Tabelle 3

Dosierung einiger Aminoglykoside (nach LANG, 1976, KNOTHE, 1984)

Aminoglykosid	Applikat.- Formen	Tagesdosis in mg/kg Körpergewicht			
		Erwachsene	Kinder	Neugeborene bis zu 1 Wo	Neugeborene bis zu 4 Wo
Amikazin	i.m. i.v.	10-15	10-15	15	15
Gentamicin	i.m. i.v.	3- 5	2- 5 (-7,5)	3- 5	5 (-7,5)
Sisomicin	i.m. i.v.	2- 3 (- 5)	2- 3 (-5,0)	4	6
Streptomycin	i.m.	15 (-30)	20	*)	*)
Tobramycin	i.m. i.v.	2- 3 (- 5)	2- 5 (-7,5)	3- 5	5 (-7,5)

*) nicht zu empfehlen

4. Nebenwirkungen

In der Literatur gibt es widersprüchliche Angaben über die Häufigkeit von Nebenwirkungen nach einer Therapie mit Aminoglykosid-Antibiotika. Dies läßt sich dadurch erklären, daß eine Vielzahl von Faktoren für das Auftreten dieser toxi-

schen Effekte von Bedeutung ist:

1. Einzel- und Gesamtdosis (3, 24, 49)
2. Dauer der Behandlung (3, 5, 27, 49)
3. Applikationsform (24, 49)
4. Zustand des Kranken (27, 49)
5. Begleitende Innenohrnoxen während der Behandlung, z. B. Lärm (18, 24, 31, 32, 57) oder ototoxische Substanzen (Diuretika, bestimmte Cephalosporine, Zytostatika) (3, 5, 21, 24, 39, 43)
6. Individuelle Empfindlichkeit bzw. familiäre Prädisposition gegenüber der ototoxischen Wirkung der Aminoglykosid-Antibiotika (3, 24, 49)
7. Wiederholte Behandlung mit Aminoglykosid-Antibiotika (24, 49)
8. Schon vorhandener Nierenschaden (5, 27, 49)
9. Alter des Patienten (3, 5, 24, 27)

So hängt vom Alter des Patienten unter anderem die Halbwertszeit der Aminoglykoside ab, die je nach Altersgruppe zwischen 1,6 h und 3,3 h betragen kann (39) (vgl. Tabelle 4). Ob allerdings die hohe Halbwertszeit bei Neugeborenen und Säuglingen bis zum Alter von vier Wochen auch eine entsprechend hohe Rate an Ototoxikosen mit sich bringt, ist nicht eindeutig geklärt. Neugeborene haben zwar eine geringere glomeruläre Filtrationsrate als Kinder und Erwachsene (3), die Extrazellulärflüssigkeit nimmt aber, betrachtet man sie als geschlossenes Kompartiment, in dieser Altersstufe einen pro-

zentual höheren Anteil des Körpergewichtes ein (3). Damit ergibt sich bei Neugeborenen und Kleinkindern ein relativ höheres Verteilungsvolumen für die Aminoglykoside mit entsprechend niedrigeren Serum-Konzentrationen bei Dosierung nach dem Körpergewicht (27).

Tabelle 4

Halbwertszeiten von Gentamicin in verschiedenen Altersgruppen (nach LANG, 1976)(die Halbwertszeiten von Tobramycin und Sisomicin entsprechen annähernd denen von Gentamicin)

Altersgruppe	Halbwertszeit
Neugeborene, Säuglinge bis 4 Wochen	3,3 h
Säuglinge bis 12 Monate	2,0 h
Kinder bis 15 Jahre	1,6 h
Erwachsene	2,1 h

Die Häufigkeit von Nephrotoxikosen nach Verabreichung von Aminoglykosid-Antibiotika wird in der Literatur mit 1 - 3 % (37) angegeben. Die Ursache für das Auftreten dieser toxischen Reaktion liegt in der großen Affinität der Aminoglykoside zum renalen Rindengewebe (5). Ein Teil des glomerulär filtrierte Antibiotikums wird durch einen energie-abhängigen

Transportmechanismus in die proximalen Tubuluszellen aufgenommen und in Lysosomen gespeichert (13, 37). Dort reichert es sich aufgrund des sauren lysosomalen Milieus stark an (37). Diese Akkumulation kann bis zur Zerstörung der lysosomalen Organellen (37) und damit zu akuten tubulären Nekrosen führen (5, 37). Dabei ist die Akkumulationsrate der Aminoglykoside in den Lysosomen der Niere direkt abhängig von Dosis und Therapiedauer (13). Neben den Tubuluszellen werden vermutlich auch die Glomeruli geschädigt (13).

Klinisch manifestiert sich der Nierenschaden in einer Proteinurie (5, 13, 37), erhöhter Ausscheidung von Enzymen (13) und sinkender Osmolarität des Urins (13). Der Serumkreatininspiegel (5, 13) und der Rest-Stickstoff im Blut (13, 37) steigen an.

Wird beim ersten Auftreten dieser Zeichen das Aminoglykosid-Antibiotikum abgesetzt, so ist die Nierenschädigung fast immer reversibel (5). Allerdings spielen bei der Frage, ob reversibel oder irreversibel auch Dosis, Therapiedauer, Alter und Geschlecht des Patienten und Zustand der Niere zum Zeitpunkt der Behandlung eine entscheidende Rolle (13). Außerdem kann die toxische Reaktion durch andere Substanzen, wie einige Cephalosporine und starke Diuretika, noch verstärkt werden (37).

Bei den Ototoxikosen handelt es sich um Schädigungen, die zum einen das Vestibular- zum anderen das Hörorgan betreffen können. Dabei überwiegen quantitativ die Hörstörungen (43). Welches der beiden Organe stärker geschädigt wird, hängt jeweils vom angewandten Präparat ab (vgl. Tabelle 5). Auch das Risiko einer Innenohrschädigung allgemein ist von Aminoglykosid zu Aminoglykosid verschieden; beim Gentamicin werden ototoxische Nebenwirkungen in 2 - 2,5 % der Fälle angegeben (43). Bei den neueren halbsynthetischen Aminoglykosiden beträgt das Risiko etwa 2 - 3 % (43).

Tabelle 5

Relative Häufigkeit der cochleären und vestibulären Schäden nach den verschiedenen Aminoglykosid-Antibiotika (nach FEDER-SPIL, 1983)

		cochleäre Schäden	vestibuläre Schäden
Streptomycin	}	1/3 der Fälle	2/3 der Fälle
Gentamicin			
Sisomicin			
Netilmicin			
Tobramycin	}	1/2 der Fälle	1/2 der Fälle
Dibekacin			
Kanamycin	}	5/6 der Fälle	1/6 der Fälle
Amikacin			
Ribostamycin			

Wie bei den Nephrotoxikosen, sind auch bei den Ototoxikosen reversible Fälle bekannt. Zum Beispiel verweist FEDERSPIEL (1983) auf Untersuchungen, nach denen sich nach Gentamicin annähernd die Hälfte der Hör- und Gleichgewichtstörungen zurückbildete. Schwierigkeiten können sich bei der Beurteilung der Reversibilität dadurch ergeben, daß irreversible Schäden im Bereich des Hörorgans im Gegensatz zu denen des Gleichgewichtsorgans nicht durch übergeordnete Zentren kompensiert werden können. So vertreten z. B. RAUCH und LANG die Meinung, daß es sich bei den Innenohrschädigungen in der Regel um irreversible Prozesse handelt, die Schädigungen des Gleichgewichtsorgans dagegen reversibel sind bzw. durch Akkomodation und zentrale Kompensationsmechanismen ausgeglichen werden können. Diese Vestibulotoxikosen können - wie Störungen des peripheren Gleichgewichtsorganes allgemein - in jüngeren Lebensabschnitten besser kompensiert werden als in älteren (vgl. MAJER, zit. bei ASSAEL et al.).

Sowohl Cochleo- als auch Vestibulotoxizität beruhen nicht auf einer Organspezifität, sondern auf einer pharmakokinetischen Besonderheit der Aminoglykosid-Antibiotika (31, 39, 43). Durch passive Filtration gelangen sie in die Flüssigkeitsräume des Innenohres (Endo- und Perilymphe) (5), die sich bezüglich der Aminoglykosid-Verteilung wie ein abgelegenes Kompartiment des Plasmas verhalten (3). Infolge

ihrer pharmakokinetischen Besonderheiten erreichen die Aminoglykosid-Antibiotika dort Spitzenspiegel, wenn die Serum-Konzentration schon wieder abgesunken ist; im Tierexperiment hat man in den Flüssigkeitsräumen des Innenohres bis zu 100-mal höhere Konzentrationen als im Serum gemessen (43). Aus dieser "Sackgasse" (49) werden die Aminoglykoside bei wieder erniedrigten Serumspiegeln trotz des hohen Konzentrations-Gradienten nur langsam rückresorbiert (5), dadurch steigt auch ihre Halbwertszeit im Innenohr an. Nach STUPP et al. ist sie dort 10-mal so lang wie im Serum.

Diese Kumulation im Innenohr ist nach ASSAEL et al. eine Funktion von verabreichter Dosis, Dosierungsintervall, Dauer der Behandlung und Eliminationsrate aus dem Plasma. Deshalb sollte schon aus prophylaktischen Gründen darauf geachtet werden, daß die Patienten während der Therapie ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen (24, 39).

Die Pathogenese der Toxikose läuft nach einem bestimmten Muster ab, RAUCH (49) spricht von einer "Alles-oder-Nichts-Wirkung", der Aminoglykosid-Antibiotika. Das heißt, daß "die Hörzellen... sich mehr oder weniger lang gegen die Toxikose wehren", werden sie jedoch einmal betroffen, so "...müssen sie gleich eine starke Schädigung hinnehmen". Diese Schädigung tritt primär in der Basalwindung der Cochlea auf und breitet sich von hier in die oberen Schnecken-

windungen aus (3, 43). Dabei sind zunächst die äußeren Haarzellen betroffen: Zunächst die inneren, später auch die äußeren Reihen. Erst bei höheren Konzentrationen treten auch Schädigungen der inneren Haarzellen und außerdem von Stützzellen auf (49).

Der Mechanismus der Haarzellschädigung ist noch nicht eindeutig geklärt. Gegenwärtig werden folgende Theorien diskutiert:

- Membranschädigungen (36) mit erhöhter Transmitterfreisetzung (36)
- Störungen bei der Umwandlung der mechanischen Energie der Schallwellen in bioelektrische Energie (mechano-elektrische Transduktion) (36)

Außerdem können die Aminoglykoside mit dem Membran-Phospholipid-Stoffwechsel im Innenohr interferieren (3, 36).

Klinisch äußert sich die Schädigung der cochleären und vestibulären Haarzellen in Schwindelgefühl, Hörstörungen und Ohrensausen (24, 31, 49). Entsprechend der Schädigung in der Basalwindung der Schnecke stellt ein Ausfall der hohen Frequenzen ein erstes Anzeichen einer solchen Hörstörung dar (24, 28, 31, 49) und wird vom Patienten meist nicht bemerkt - in der überwiegenden Mehrheit können diese Hörminderungen nur mit Hilfe der Audiometrie aufgedeckt werden.

Die Schädigung tritt im allgemeinen beidseitig auf, doch sind auch Fälle einseitiger Störungen bekannt (11, 23, 24, 31, 34, 38, 43, 46).

Die ototoxische Wirkung der Aminoglykoside wird um ein Vielfaches verstärkt, wenn gleichzeitig andere oto- bzw. nephrotoxische Substanzen (z. B. Diuretika, Zytostatika und Cephalosporine) verabreicht werden. Das Gleiche gilt auch, wenn während der Behandlung eine Lärmexposition vorliegt; es kommt dabei zu einem überadditiven Effekt (33). Dies ist auch besonders bei der Behandlung von Säuglingen zu bedenken, da schon das Geräusch des Inkubators eine Lärmexposition darstellt (7, 15, 18, 24, 31, 32, 57).

Daraus ergeben sich für die Prophylaxe von Nebenwirkungen folgende Gesichtspunkte:

1. Wahl der Aminoglykosid-Antibiotika nur bei strengster Indikation (24, 49)
2. Vor und während der Behandlung Hör-, Gleichgewichts- und Nierenfunktionskontrollen (24, 31, 39, 49). Besondere Vorsicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (entsprechende Dosisreduktion) (24, 31, 39), Anämie, Schock, Diabetes, Labyrinthitis, Otitis media, ototoxischen Fällen in der Familienanamnese, alten Menschen und Neugeborenen (24)
3. Anamnese bezüglich vorangegangener Aminoglykosid-Therapie (49)

4. Genaueste Dosierung in mg/kg Körpergewicht
(24, 39, 49)
5. Gleichzeitige Gabe weiterer oto- bzw. nephro-
toxischer Medikamente vermeiden (24, 31)
6. Für ausreichende Diurese sorgen (24, 31, 39)
(nach FEDERSPIL mindestens 1 l/die)
7. Vermeiden zusätzlicher gehörschädigender
Noxen wie Lärm, O₂-Mangel, Kreislaufschaden
(24, 31)
8. Besonders strenge Indikation bei intratheka-
ler Gabe (24)
9. Wiederholte Bestimmung der Empfindlichkeit
der Erreger als Schutz vor verlängerter Gabe
eines unwirksamen Aminoglykosids (24)

Das Risiko einer Innenohrschädigung macht eine entsprechende Aufklärung des Patienten erforderlich, insbesondere muß der Patient über Symptome wie Hörstörungen, Schwindelgefühl oder ähnliches aufgeklärt werden, damit er rechtzeitig diese Symptome mitteilen kann.

Sollten erste Anzeichen einer Ototoxikose auftreten, so gilt hier dasselbe wie bei einer Nierenschädigung:

Strengste Überprüfung der Indikation, eventuell Absetzen des Aminoglykosid-Antibiotikums, Ersetzen des Präparates durch ein ähnlich wirkendes (31).

III. FRAGESTELLUNG

Ziel dieser Arbeit ist es, im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung Art und Häufigkeit von Hörstörungen bei 100 Kindern zu erfassen, die als Frühgeburt, Neugeburt, Säugling oder Kleinkind mit Aminoglykosid-Antibiotika behandelt worden sind. Die Ergebnisse werden mit Angaben in der Literatur bezüglich Art und Häufigkeit von Aminoglykosid-Ototoxikosen bei Kindern und Erwachsenen bzw. der Häufigkeit kindlicher Hörstörungen allgemein verglichen. Dadurch wird eine Aussage über das relative ototoxische Risiko einer Aminoglykosid-Therapie im Kindesalter möglich.

IV. METHODIK

1. Patientengut

In einer retrospektiven Untersuchung wurden die Auswirkungen einer Aminoglykosid-Therapie auf das Gehör in den ersten Lebensjahren untersucht. Insgesamt wurden 100 Kinder sowohl männlichen als auch weiblichen Geschlechts nachuntersucht, die im Zeitraum von 1970 - 1976 in der Kinderklinik für Pädiatrie und Kinderchirurgie der Universität München mit Aminoglykosid-Antibiotika behandelt worden sind. Zwischen der Aminoglykosid-Therapie und der audiologischen Nachuntersuchung liegt eine Zeitspanne von 7 - 13 Jahren.

Das Durchschnittsalter der Kinder betrug zum Zeitpunkt der Behandlung 12 - 25 Monate, die jüngsten Kinder waren Frühgeburten (ab der 27. Schwangerschaftswoche), das älteste Kind war 7 Jahre alt. Das Patientengut setzt sich folgendermaßen zusammen (vgl. Tabelle 6):

Tabelle 6

Zusammensetzung des Patientengutes (n = 100)

Altersgruppe	Zahl der Patienten (= %)
Frühgeburten	32
Neugeburten (bis 7. Lebenstag)	10
Säuglinge (bis 12 Monate)	24
(Klein-)Kinder (ab 1. Lebensjahr)	28
in verschiedenen Altersstufen behandelte Kinder	6

Die audiologische Nachuntersuchung erfolgte in der Audiologischen Abteilung der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke der Universität München am Klinikum Großhadern. Im Rahmen der Hörprüfung wurde sowohl eine klinische Inspektion der Ohren, eine Tonschwellen-Audiometrie als auch eine Impedanzmessung in Form einer routinemäßigen audiologischen Untersuchung durchgeführt.

Zum Ausschluß anderer gehörschädigender Ursachen wurde bei allen Kindern, die eine Hörstörung zeigten, zusätzlich zu den bei allen Patienten anhand der Krankenbögen erhobenen anamnestischen Daten noch eine weitere persönliche Anamnese der Patienten bzw. deren Eltern vorgenommen. Erfaßt wurden vor allem Kinderkrankheiten (insbesondere Röteln, Masern, Mumps), Meningitis, Otitis media und häufige Erkältungskrankheiten.

2. Auswertung

Anhand der Krankenakten wurden die verabreichten Aminoglykoside qualitativ und quantitativ erfaßt. Es wurden insgesamt vier verschiedene Aminoglykosid-Antibiotika bei den Kindern angewandt: Tobramycin, Gentamicin, Sisomicin und Amikazin. Die prozentuale Verteilung zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7

Häufigkeit der applizierten Aminoglykoside (n = 100)

Aminoglykosid	%
Tobramycin	30
Gentamicin	45
Sisomicin	6
Amikazin	2
kombinierte Therapie bzw. Präparate-Wechsel	17

Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 14,4 Tage ($\pm$ 11, 12 SD); als Dosis wurden im Schnitt 4,6 mg/kg/die verabreicht (niedrigste Dosis: 1 mg/kg/die - höchste Dosis 8 mg/kg/die).

Im Allgemeinen wurden die Aminoglykosid-Antibiotika i. m. bzw. i. v. verabreicht, in 7 Fällen wurden Gentamicin-Lösungen intrathekal appliziert.

V. ERGEBNISSE

1. Häufigkeit und Ausmaß der Hörstörungen

Von den 100 untersuchten Kindern zeigten 8 Hörstörungen unterschiedlichen Schweregrades: 3 wiesen eine einseitige Hörminderung im mittleren Frequenzbereich auf (2.000 - 4.000 Hz), 2 eine beidseitige im hohen Frequenzbereich und 3 Kinder zeigten eine einseitige Taubheit (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8

Häufigkeit und Ausmaß der Hörstörungen

Symptomatik	n
einseitige Hörminderung im Bereich von 2.000 - 4.000 Hz	3
beidseitige Hörminderung in hohen Frequenzbereichen	2
einseitige Taubheit	3

Die Hörminderung im mittleren Frequenzbereich betrug maximal 30 dB, in den hohen Frequenzen zeigt sich jeweils bei 12.000 Hz eine maximale Hörminderung von 40 dB.

2. Altersverteilung der Kinder mit Hörschädigung

Das Durchschnittsalter der Kinder ohne pathologischen Befund betrug zum Zeitpunkt der Behandlung 14,4 Monate ($\pm 23,1$ SD), das der Kinder mit Hörschädigung 10 Monate ($\pm 10,4$ SD). Von den Kindern mit Hörschädigungen waren 2 Frühgeburten; 1 Kind war 7 Monate alt, 3 waren über 12 Monate alt und 2 Kinder waren in mehreren Altersstufen behandelt worden.

Bezüglich der Verteilung der Hörstörungen in den verschiedenen Altersgruppen ergab sich folgendes Bild (vgl. Tab. 9):

Tabelle 9

Verteilung der Hörstörungen in den verschiedenen Altersstufen

Altersstufe	Zahl der Hörstörungen	n (%)
Frühgeburten (n = 32)	2	6,25
Neugeburten (bis 7. Lebenstag) (n = 10)	-	-
Säuglinge (bis 12 Monate (n = 24)	1	4
(Klein-)Kinder (ab 1. Lebensjahr (n = 28)	3	10,71
in verschiedenen Altersstufen behandelte Kinder (n = 6)	2	33,33

3. Dosierung und Applikation der Aminoglykoside

Die Häufigkeit der angewandten Aminoglykosid-Antibiotika im gesunden und kranken Patientengut zeigt Tabelle 10:

Tabelle 10

Häufigkeit der angewandten Aminoglykosid-Antibiotika bei Kindern mit und ohne Hörstörung

Aminoglykosid	Anwendung bei Kindern (in %)	
	ohne Hörstörung	mit Hörstörung
Tobramycin	32,2	nicht verabreicht
Gentamicin	41,1	75
Sisomicin	2,2	nicht verabreicht
Amikazin	6,6	nicht verabreicht
in Kombination bzw. Präparatewechsel	17,7	25

In den Fällen von Präparatewechsel bzw. Kombination verschiedener Aminoglykosid-Antibiotika wurden bei den Kindern mit Hörschädigung einmal Tobramycin und Sisomicin im Abstand von 2 - 3 Tagen verabreicht, im anderen Fall wurden Gentamicin-Lösungen während einer Sisomicin-Therapie zusätzlich intrathekal appliziert. Dies ist zugleich der einzige von insgesamt 7 Fällen, bei dem im Rahmen einer intrathekalen Applikation eine Hörschädigung beobachtet wurde.

Die durchschnittliche Dosis der verabreichten Aminoglykoside betrug bei den Kindern ohne Hörschädigung 4,8 mg/kg/die ($\pm$ 1,5 SD), die durchschnittliche Gesamtdosis 403,94 mg ($\pm$ 496,5 SD) und die durchschnittliche Gesamtdosis/kg Körpergewicht 68,34 mg ($\pm$ 63,54 SD). Für die Kinder, bei denen wir eine Hörminderung feststellten, ermittelten wir folgende Dosierung: Durchschnittliche Tagesdosis 4,44 mg/kg ($\pm$ 1,2 SD), durchschnittliche Gesamtdosis 389,5 mg ($\pm$ 218,97 SD) und durchschnittliche Gesamtdosis/kg Körpergewicht 73,86 mg ($\pm$ 45,5 SD) (vgl. dazu Tabelle 11).

Tabelle 11

Dosierung der Aminoglykoside bei den Kindern mit und ohne Hörschädigung (mit Standardabweichung)

	Kinder ohne Hörschädigung	Kinder mit Hörschädigung
durchschnittliche Tagesdosis (mg/kg)	4,8 ($\pm$ 1,5)	4,44 ($\pm$ 1,2)
durchschnittliche Behandlungsdauer (Tage)	14,3 ($\pm$ 11,6)	14,4 ($\pm$ 6,6)
durchschnittliche Gesamtdosis (mg)	403,94 ($\pm$ 496,5)	389,5 ($\pm$ 218,97)
durchschnittliche Gesamtdosis pro kg Körpergewicht (mg)	68,34 ($\pm$ 63,54)	73,86 ($\pm$ 45,5)

4. Fallbeschreibungen

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Hörprüfung bei den hörgeschädigten Kindern gezeigt und eine Übersicht über klinische und anamnestische Daten gegeben werden:

rechts		links		Name		Geb.		Dat.	
wed.				E. ST.		03. 07. 73		09. 05. 83	
Weber		Einsilber							
Rinne		Sätze							
U.-Spr. Zahlen		Fl.-Spr. Zahlen							
Mehrsilber									

rechtes Ohr

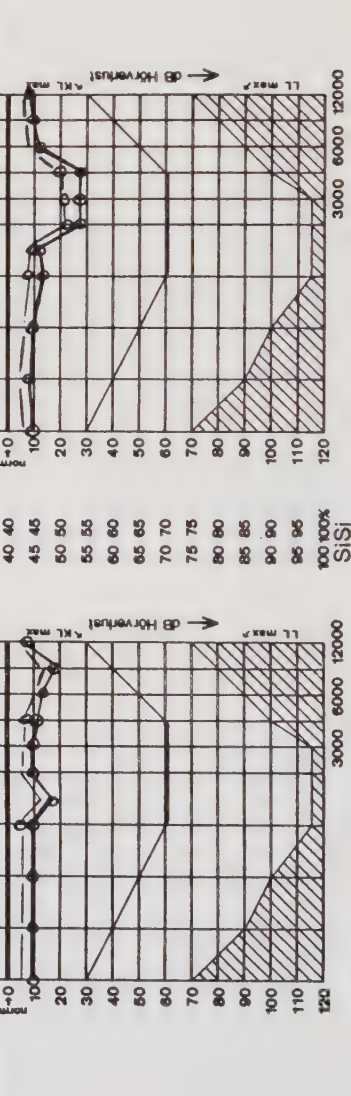
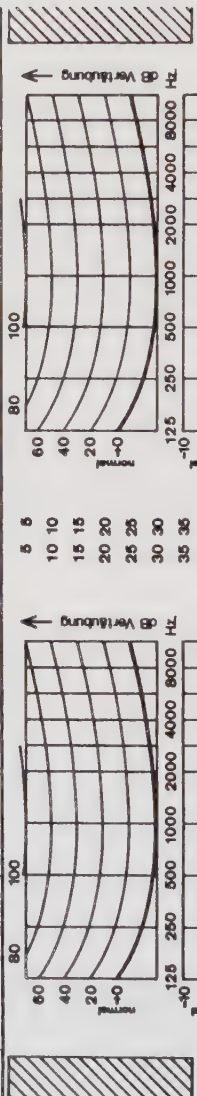
linkes Ohr

Lini — Knochenl.

Formular BEOMAT 3 4

Patient:	E. St., ♂
Alter (Therapiebeginn):	23 Monate
Alter (Audiometrie):	9 ¹⁰ /12 Jahre
Erkrankung:	Verbrühung, V. a. Sepsis
Aminoglykosid:	Gentamicin
Dosis:	5 mg/kg/die
Dauer der Behandlung:	4 Tage
Gesamtdosis:	200 mg bzw. 20 mg/kg
Applikation:	i. v.
Weitere Medikation	
während der Therapie:	Stapenor, Anabactyl
Anamnestische Daten:	Masern, Windpocken

rechts	med.	Name	Geb.	Dat.
+	Weber		19.05.79	10.05.83
	Rinne			
	U-Spr. Zahlen			
	Mehrsilber			



rechtes Ohr
Formular BECMAT 3 4

links Ohr

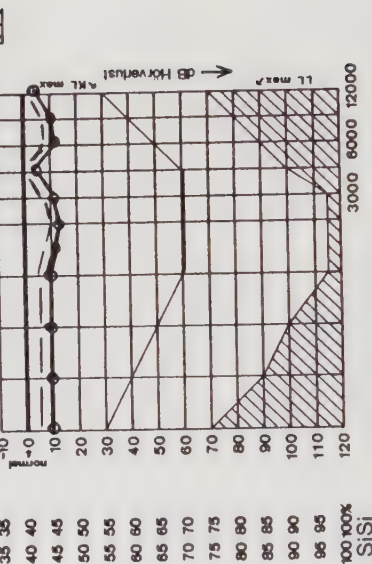
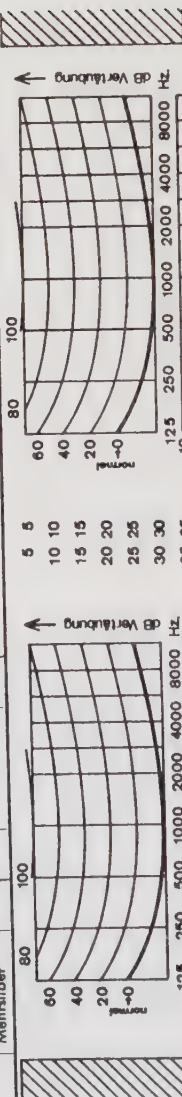
Luft — — — — — Knochen

Patient:	D. L., ♂
Alter (Therapiebeginn):	19 Monate
Alter (Audiometrie):	11 Jahre
Erkrankung:	Verbrennung, Harnwegsinfekt
Aminoglykosid:	Gentamicin
Dosis:	2 mg/kg/die
Dauer der Behandlung:	12 Tage
Gesamtdosis:	300 mg bzw. 24 mg/kg
Applikation:	i. m.
Anamnestische Daten:	unbekannt

Patient:	S. K., ♀
Alter (Therapiebeginn):	29 Monate
Alter (Audiometrie):	11 Jahre
Erkrankung:	Operation kongenitale Zwerch- fellhernie, Infektion
Aminoglykosid:	Gentamicin
Dosis:	4 mg/kg/die
Dauer der Behandlung:	5 Tage
Gesamtdosis:	200 mg bzw. 20,3 mg/kg
Applikation:	i. m.
Weitere Medikation während der Behandlung:	Cephalotin
Anamnestische Daten:	Masern

SCH. S. Geb. 16.05.74 Dat. 18.05.83

rechts	med.	links	links	rechts	links	Name
	Weber				Einflügel	
	Rinne	+			Sätze	
	U-Spr. Zahlen				Fl.-Spr. Zahlen	
	Mehrsilber					



linkes Ohr



Luft — Knochen -----



rechtes Ohr

Formular BEO-MAT 3 4

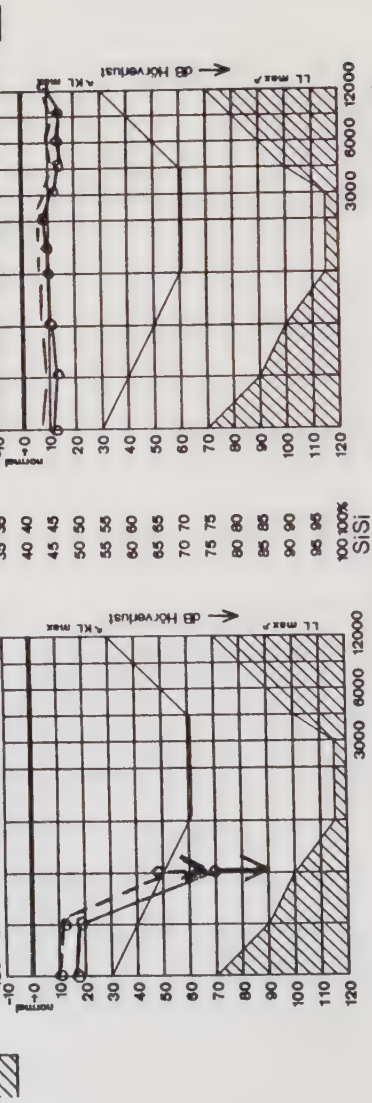
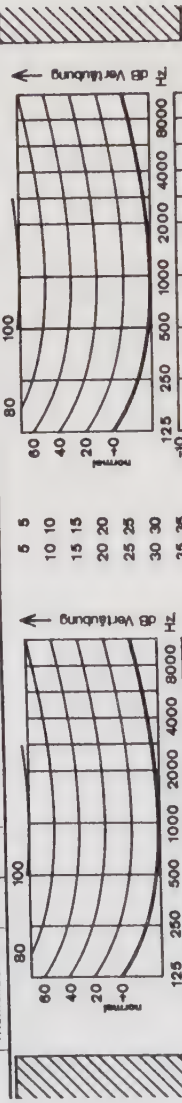
Patient:	S. Sch., ♀
Alter (Therapiebeginn):	7 Monate
Alter (Audiometrie):	9 Jahre
Erkrankung:	Eitrige Peritonitis
Aminoglykosid:	Gentamicin
Dosis:	- 5,0 mg/kg/die - 2,5 mg/kg/die
Dauer der Behandlung:	-22 Tage } - 3 Tage } 25 Tage
Gesamtdosis:	943 mg bzw. 117,5 mg/kg
Applikation:	i. v.
Weitere Medikation während der Behandlung:	Cephalotin
Anamnestische Daten:	Scharlach, Röteln

Patient:	M. M., ♂
Alter (Therapiebeginn):	- 7 Tage - 7 Monate
Alter (Audiometrie):	8 ⁴ /12 Jahre
Erkrankung:	- V. a. Meningitis - Bauchdeckenabszeß
Aminoglykosid:	- Sisomicin / Gentamicin-Lsg. intrathekal - Gentamicin
Dosis:	- 5,0 mg/kg/die; 1 mg/die - 4,5 mg/kg/die
Dauer der Behandlung:	- 17 Tage - 13 Tage
Gesamtdosis:	- 242 mg bzw. 77,0 mg/kg - 520 mg bzw. 58,5 mg/kg
Applikation:	i. v. /intrathekal (Gentamicin)
Anamnestische Daten:	evtl. Masern

Geb. 26.07.73 Dat. 05.05.83

Name E. D.

rechts	links	links	rechts
Weber		Einseitig	
Rinne		Sätze	
U-Spr. Zahlen		Fl.-Spr. Zahlen	
Mehrsilber			



linkes Ohr

rechtes Ohr

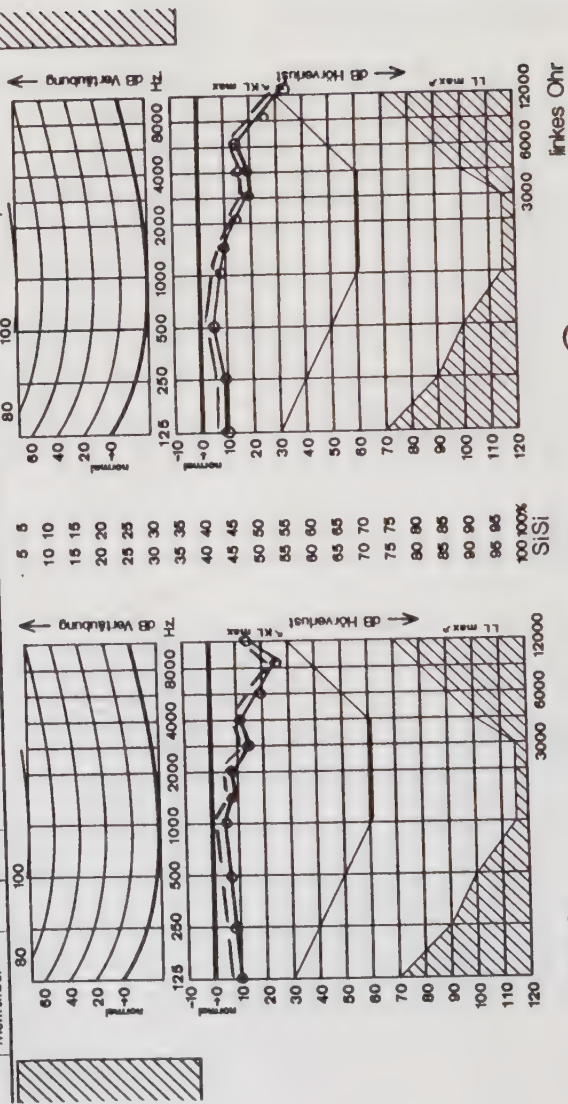
Luftl. — Knöchel —

Formular BEOMAT 3 4

Patient:	E. D., ♂
Alter (Therapiebeginn):	- 8 Tage - 9 Monate - 17 Monate
Alter (Audiometrie):	9 ⁹ /12 Jahre
Erkrankung:	Ösophagusatresie, Trachealfistel
Aminoglykosid:	Gentamicin
Dosis:	- 5,0 mg/kg/die - 5,0 mg/kg/die - 4,5 mg/kg/die
Dauer der Behandlung:	- 23 Tage - 11 Tage - 13 Tage
Gesamtdosis:	- 345 mg bzw. 115,0 mg/kg - 385 mg bzw. 55,0 mg/kg - 510 mg bzw. 58,5 mg/kg
Applikation:	i. m.
Weitere Medikation während der Behandlung:	Cephalotin, Colistin
Anamnestiche Daten:	Röteln

rechts		links		Name		Geb.		Dat.	
Weber						13.10.73		25.05.83	
Rinne									
U.-Spr. Zahlen									
Mehrsilber									

Jump



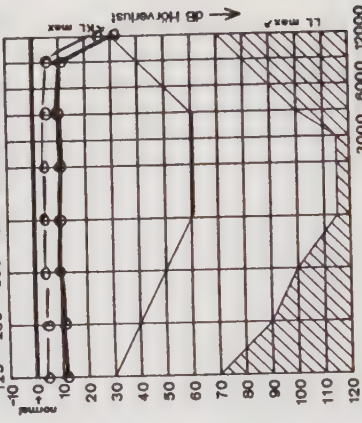
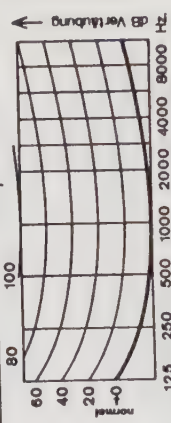
rechtes Ohr
Formular BEOMAT 3 4

Luft — Knochen -----

Patient:	W. T., ♂
Alter (Therapiebeginn):	33. SSW (Frühgeburt)
Alter (Audiometrie):	9 ⁵ /12 Jahre
Erkrankung:	V. a. Sepsis (Pseudomonas)
Aminoglykosid:	Gentamicin
Dosis:	- 5,0 mg/kg/die - 6,5 mg/kg/die
Dauer der Behandlung:	- 9 Tage - 10 Tage } 19 Tage
Gesamtdosis:	201 mg bzw. 111,66 mg/kg
Applikation:	i. m.
Weitere Medikation während der Behandlung:	Cephalotin
Anamnestische Daten:	Apgar 6/10 (in verschiedenen Abständen nach der Geburt), Röteln, Windpocken, Geburtsgewicht 1.800 g

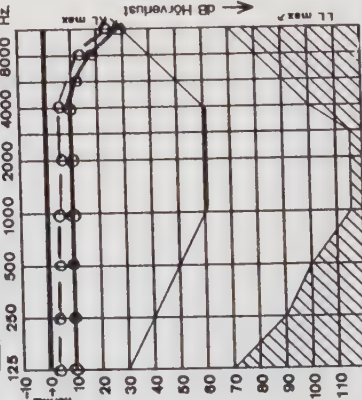
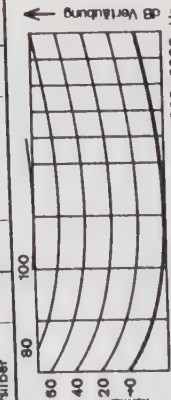
rechts	ued.	Name	Geb.	Dat.
	Weber		02.08.76	21.07.83
	Rinne			
	U.-Spr. Zahlen			
	Mehrlüber			

Jup



linkes Ohr

5 5
10 10
15 15
20 20
25 25
30 30
35 35
40 40
45 45
50 50
55 55
60 60
65 65
70 70
75 75
80 80
85 85
90 90
95 95
100 100
105 105
110 110
115 115
120 120



rechtes Ohr



Luftl. — Knochenl.



Patient:	F. B.-A., ♀
Alter (Therapiebeginn):	33. SSW (Frühgeburt)
Alter (Audiometrie):	6 ¹¹ /12 Jahre
Erkrankung:	Ateminsuffizienz, Hydrops fetalis
Aminoglykosid:	- Tobramycin - Sisomicin (im Abstand von wenigen Tagen)
Dosis:	- 5 mg/kg/die - 5 mg/kg/die
Dauer der Behandlung:	- 20 Tage } - 11 Tage } 31 Tage
Gesamtdosis:	- 285 mg } 439 mg bzw. - 154 mg } 155 mg/kg
Applikation:	i. m.
Weitere Medikation wäh- rend der Behandlung:	Cephalotin (Harnstoff-N erhöht)
Anamnestische Daten:	Apgar 2/2/6/6/7 (in verschiedenen Abständen nach der Geburt) Geburtsgewicht 2.820 g

5. Übersicht

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Bild bezüglich Alter, Therapiedauer, angewandtem Aminoglykosid, Dosis und Gesamtdosis sowie audiologischem Befund bei den 8 hörgeschädigten Kindern (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12
Übersicht

Patient	Alter	Therapie- dauer (die)	Aminoglykosid	Tagesdosis (mg/kg)	Gesamtdosis (mg)	Gesamtdosis pro kg/Körpergewicht (mg)	Hörfund
1) E.S.	23 Monate	4	Gentamicin	5	200	20	einseitige Hörminderung (4.000 Hz)
2) D.L.	19 Monate	12	Gentamicin	2	300	24	einseitige Hörminderung (2.000-4.000 Hz)
3) S.K.	29 Monate	5	Gentamicin	4	200	20,3	einseitige Taubheit
4) Sch.S.	7 Monate	25	Gentamicin	● 5 ● 2,5	943	117,5	einseitige Hörminderung (2.000 Hz)
5) M.M.	● 7 Tage ● 7 Mon.	● 17 ● 13	● Sisomicin Gentamicin (intrathekal) ● Gentamicin	● 5 1mg/die ● 5,4	● 242 ● 520	● 77 ● 58,5	einseitige Taubheit
6) E.D.	● 8 Tage ● 9 Mon. ● 17 Mon.	● 23 ● 11 ● 13	Gentamicin	● 5 ● 5 ● 4,5	● 345 ● 385 ● 510	● 115 ● 55 ● 58,5	einseitige Taubheit
7) W.T.	35. SSW Frühgeburt	19	Gentamicin	● 5 ● 6,5	201	111,66	beidseitige Hörminderung (höhere Fre- quenzbereiche)
8) F.B.A.	33. SSW Frühgeburt	31	● Tobramycin ● Sisomicin	● 5 ● 5	439	155	beidseitige Hörminderung (höhere Fre- quenzbereiche)

V. DISKUSSION

Bei der vorliegenden Untersuchung wurden die Kinder berücksichtigt, bei denen im Kleinkindes- bzw. Kindesalter eine Aminoglykosid-Therapie durchgeführt wurde. Genaue audiologische Daten aus der Zeit vor der Aminoglykosid-Therapie lagen nicht vor.

Zwischen der antibiotischen Therapie und der jetzigen Nachuntersuchung liegt ein Zeitraum von 7 - 13 Jahren. Es muß daher bei der Betrachtung der einzelnen Fälle diskutiert werden, ob es sich jeweils auch um eine Hörstörung anderer Genese handeln kann.

Der für eine Aminoglykosid-Ototoxikose typische Hörverlust betrifft primär hohe Frequenzen und kann später auch auf mittlere und tiefe Frequenzen übergreifen (3, 24, 28, 31, 39, 43). Diese Schädigung tritt in der Regel bilateral, in manchen Fällen aber auch unilateral auf (3, 10, 24, 31, 34, 38, 46).

In der vorliegenden Untersuchung zeigen nur zwei der acht betroffenen Kinder einen beidseitigen Hochtonverlust (bis maximal 40 dB), der mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Aminoglykosid-Ototoxikose zurückzuführen ist. Von den übrigen sechs Kindern leiden drei an einseitigen Hörminderungen leichten Grades (maximal 30 dB), die übrigen drei Kinder

sind auf einem Ohr taub. Diese Häufung an einseitigen Hörschädigungen und die teilweise für Aminoglykosid-Ototoxikosen eher untypischen Befunde lassen - unter Berücksichtigung von Dosierung, Applikationsart und gewisser gehörschädigender Erkrankungen, wie z. B. Meningitis - darauf schließen, daß es sich bei mindestens vier, eventuell sogar bei fünf der Kinder um Hörschädigungen anderer Genese handeln könnte bzw. neben den Aminoglykosiden noch andere Noxen an der Entstehung der Hörschäden beteiligt waren.

Großen Untersuchungsreihen zufolge (8) sind etwa 50 % aller Hörminderungen hereditär und für die restlichen 50 % können die verschiedensten Ursachen prä-, peri- oder postnatal in Frage kommen (vgl. Tabelle 13). Es ist daher eher unwahrscheinlich, daß alle in der Untersuchung erfaßten Hörstörungen ausschließlich auf die Aminoglykosid-Therapie zurückzuführen sind.

Tabelle 13

Nicht-hereditäre Ursachen kindlicher Hörstörungen (nach
BIESALSKI, 1982)

Pränatal	- Röteln der Mutter (2. - 4. Schwangerschaftsmonat) - Infektionen mit Toxoplasmose, Listeriose, Lues, Herpes, Mumps - O₂-Mangel mit Embryopathien, Blutungen - selten: Diabetes, Röntgenbestrahlungen, Mangelernährung, Alkoholismus
Perinatal	- Frühgeburt unter 1.500 g - Asphyxie (Apgar 1 - 3) - mechanische Geburtsschäden, lang andauernde Geburt - Hyperbilirubinämie
Postnatal	- Meningitis - ototoxische Medikamente - Masern, Keuchhusten, Mumps - Otitis media, Labyrinthitis - traumatogen (meist einseitig)

Dies muß auch berücksichtigt werden bei der Beurteilung der Häufigkeit der aufgetretenen Hörstörungen.

Als normal-hörend wird in der Literatur jedes Kind bezeichnet, das keinen größeren Hörverlust als 10 - 20 dB aufweist. Die Häufigkeit von Schülern mit leichten Hörstörungen bis maximal 40 dB wird mit 3 - 4 % angegeben (8). Mittelgradige Hörstörungen von 40 - 70 dB treten bei Klein- und Schulkindern in 0,5 - 1 % auf (8). Der Anteil von Kindern im Alter von 1 - 12 Jahren mit hochgradigen Hörstörungen (über 80 dB) wird mit 0,03 - 0,04 % angenommen (8). Insgesamt treten also Hörstörungen im Kindesalter mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von etwa 4 % auf.

In der vorliegenden Untersuchung wurden aber bei acht Kindern ($\hat{=}$ 8 %) Hörstörungen unterschiedlichen Schweregrades beobachtet. Dabei betrugen die Schädigungen leichten Grades 5 %, die schweren Grades 3 % (einseitige Taubheit). Berücksichtigt man, daß mindestens vier, möglicherweise sogar fünf der aufgetretenen Hörstörungen auf eine andere Ursache zurückgeführt werden müssen, dann können in 3 - 4 % der Fälle die Hörschädigungen als Aminoglykosid-bedingt angesehen werden.

Die Häufigkeit von Aminoglykosid-Ototoxikosen bei Erwachsenen wird in der Literatur im Durchschnitt jedoch höher angegeben: Die Zahlen reichen dort von 2 - 3 % bis zu 24 % (2, 9, 38, 48),

FADEN et al. berichten sogar von 20 - 30 % Hörverlusten nach Amikazin-Anwendung bei Erwachsenen. Das bedeutet, daß das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung die Meinung der Autoren unterstützt, die das Risiko einer Aminoglykosid-Ototoxikose im Kindesalter geringer oder zumindest nicht höher einschätzen als die Gefahr einer solchen Schädigung im Erwachsenenalter (3, 22, 40, 48, 49).

Bei der Betrachtung der Altersverteilung in der Gruppe von Kindern mit bzw. ohne pathologischen Befund ergab sich bezüglich des Durchschnittsalters kein signifikanter Unterschied (t-Test) (10 Monate $\pm$ 10,4 SD bzw. 14 Monate $\pm$ 23,1 SD). Auffällig ist jedoch der hohe Prozentsatz an Hörstörungen bei den Kindern, die in verschiedenen Altersstufen mit Aminoglykosiden behandelt worden sind. Das läßt vermuten, daß eine wiederholte Behandlung mit Aminoglykosid-Antibiotika ein erhöhtes ototoxisches Risiko beinhaltet. Diese Möglichkeit scheint unter anderem auch RAUCH in Betracht zu ziehen, der als prophylaktische Maßnahme zur Vermeidung einer Aminoglykosid-Ototoxikose empfiehlt, anamnestisch zu klären, ob vor einiger Zeit schon einmal eine solche Therapie erfolgt ist.

Auch in der Altersstufe der Kinder ab dem ersten Lebensjahr weist der Anteil an Hörstörungen auf eine relativ größere Empfindlichkeit dieser Altersgruppe im Vergleich zu Neuge-

borenen und Säuglingen hin - von insgesamt 34 im Neugeborenen- bzw. Säuglingsalter behandelten Kindern zeigte nur eines eine einseitige Hörminderung leichten Grades. Diese Beobachtung erhärtet die mehrfach geäußerte Meinung einiger Autoren, daß bei Neugeborenen tatsächlich eine erhöhte Toleranzschwelle gegenüber den Aminoglykosiden besteht (41, 43, 44). 1972 stellten MARGET und TEGTMEIER im Rahmen einer Nachuntersuchung von 67 im Neugeborenen- bzw. Säuglingsalter mit Dihydrostreptomycinpantothenat behandelten Patienten fest, daß kurzzeitige extreme Überdosierungen bei Neugeborenen und Säuglingen, die bei Erwachsenen einer höchstwahrscheinlich tödlichen Dosierung von 20 - 25 g täglich entsprachen, ohne klinisch relevante Folgen blieben. Als mögliche Erklärung hierfür wird das in der Neonatal-Periode größere Verteilungsvolumen für Aminoglykosid-Antibiotika diskutiert (3). Nach VOGELSTEIN et al. beträgt das Verteilungsvolumen für Aminoglykoside (Amikazin) bei Kindern 33 % und bei Erwachsenen 29 %, HOWARD und MC CRACKEN geben für Neugeborene einen Wert von 55 % an.

Auch bei Frühgeburten wurde ein vergleichbares Verteilungsverhältnis ermittelt (3). Allerdings ist bei diesen Kindern - sofern während der Behandlung kein Monitoring durchgeführt wird - das Risiko für das Auftreten einer Aminoglykosid-Oto-toxikose erhöht. Ein klinisch bedeutender Faktor ist dabei unter anderem die Hypoxie, durch die es zu einer Reduktion

der glomerulären Filtration und im Zusammenhang damit zu einer Verminderung der Aminoglykosid-Clearance kommt (3). Darüberhinaus scheint auch das Geräusch des Inkubators eine Rolle zu spielen: Experimentelle Daten zeigen, daß vor allem nach Einsetzen der Gehörfunktion eine große Empfindlichkeit gegenüber Lärmexposition besteht (7); JAUHIAINEN et al. sind der Meinung, daß durch eine chemische Noxe sensibilisierte sensorische Zellen anfälliger sind gegenüber mechanischen Traumata wie z. B. Lärm. BERNARD fand heraus, daß das Geräusch des Inkubators beim Corti'schen Organ von neugeborenen Meerschweinchen im Gegensatz zu dem von erwachsenen Individuen anatomische Schäden hervorrufen kann. Er kommt zu dem Ergebnis, daß Lärm anscheinend eine Potenzierung des ototoxischen Effekts von Aminoglykosiden bewirken kann. Dieses - ohne Serumkonzentrationsbestimmungen - mehrfach erhöhte Risiko bei der Behandlung von Frühgeburten mit Aminoglykosid-Antibiotika spiegelt auch das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung wider: Gegenüber keinem einzigen Fall von Hörstörungen in der Gruppe der termingerecht geborenen Kinder sind bei insgesamt 32 behandelten Frühgeburten zwei Kinder hörgeschädigt und weisen das typische Bild einer Aminoglykosid-Ototoxikose auf.

Bezüglich durchschnittlicher Tagesdosis (mg/kg), Behandlungsdauer, Gesamtdosis und Gesamtdosis/kg Körpergewicht ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe von Kindern mit und ohne Hörschädigung (t-Test). Demzufolge lassen sich in der vorliegenden Untersuchung die Hörminderungen nicht auf einen der oben genannten Faktoren zurückführen.

Es ist jedoch bekannt, daß Aminoglykoside auch bei Standarddosierung intra- und interindividuelle Schwankungen von Serum-Konzentrationen und Halbwertszeit aufweisen (5, 27). In diesem Zusammenhang muß darauf hingewiesen werden, daß auch hohe Serumspiegel als prädisponierender Faktor für das Auftreten einer Aminoglykosid-Ototoxikose diskutiert werden (27). Gerade bei Kindern werden Serumspiegel-Bestimmungen wegen der Änderung des Verteilungsvolumens als wünschenswert erachtet (27).

Wegen des retrospektiven Charakters der vorliegenden Arbeit waren Serum-Konzentrations-Messungen leider nicht möglich. Das Ergebnis scheint aber trotzdem die Meinung der Autoren zu unterstützen, die als prophylaktische Maßnahme zur Reduktion der Gefahr von Nebenwirkungen zu einer Messung der minimalen und maximalen Serum-Konzentrationen raten (5, 27, 31, 39). Vor allem bei Gentamicin werden wegen der sehr geringen Therapie-Breite laufende quantitative Kontrollen der Serum-Konzentrationswerte als wünschenswert bezeichnet (38):

Bei mäßig empfindlichen Erregern werden 4 - 5 µg Gentamicin/ml Plasma oder Gewebswasser für eine erfolgversprechende Therapie als notwendig erachtet (38), der kritische toxische Grenzwert liegt aber bereits bei 10 µg/ml (38), nach HÜFFER bzw. JAO et al. (zit. bei LANG) sogar wesentlich niedriger.

Hier stellt sich jedoch das Problem, daß es sich bei der Serum-Konzentrations-Bestimmung um ein sehr aufwendiges Verfahren handelt. Ein routinemäßiger Einsatz ist daher aus personellen und technischen Gründen in vielen Fällen nicht möglich.

Ob die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Streuung der Hörstörungen auf eine erhöhte Toxizität von Gentamicin im Vergleich zu Sisomicin, Tobramycin und Amikazin hinweist oder eher zufälliger Natur ist, läßt sich nicht eindeutig feststellen. In der Literatur sind vergleichende Angaben bezüglich des ototoxischen Risikos dieser vier Aminoglykoside beim Menschen ausgesprochen unterschiedlich (Ototoxizitäts-Vergleiche: Tobramycin < Gentamicin (39), Sisomicin ~ Gentamicin (39), Amikazin ~ Tobramycin (27), Tobramycin ~ Gentamicin (43), Amikazin ~ Gentamicin (5)).

Eine einheitliche Meinung mehrerer Autoren findet sich lediglich hinsichtlich der Ototoxizität von Tobramycin und Gentamicin beim Tier: Tobramycin < Gentamicin (5, 23, 43).

Dieses Ergebnis ist allerdings insofern mit Vorbehalt zu betrachten, als es nach RAUCH unzulässig ist, die bei verschiedenen Tierspezies gewonnenen Versuchsergebnisse bezüglich Streptomyces-Ototoxikosen untereinander zu vergleichen, da zahlreiche Untersuchungen gezeigt haben, daß eine abnehmende Empfindlichkeit gegen die Streptomyces-Antibiotika (z. B. Tobramycin) besteht von Mensch > Katze > Mäuse > Kaninchen > Ratten > Meerschweinchen.

Fünf der acht hörgeschädigten Kinder erhielten zusätzlich zu der Aminoglykosid-Therapie ein Cephalosporin (Cephalotin), von dem bekannt ist, daß es ebenfalls potentiell nephrotoxisch ist. Eine potentiell ototoxische Wirkung ist bislang bei den Cephalosporinen nicht beschrieben. Eine Nierenfunktionsstörung war bei den insgesamt acht hörgeschädigten Kindern nur in einem Fall, einer Frühgeburt (F. B.-A.), nachweisbar. Hier ließ sich eine Erhöhung der Harnstoff-N-Werte als Zeichen einer renalen Ausscheidungsstörung nachweisen.

Was die mögliche Ursache der Hörstörung bei diesem Kind anbelangt, so lassen sich retrospektiv mehrere prädisponierende Faktoren eruieren: Unmittelbar postnatale Ateminsuffizienz (Apgar 2) (8), erhöhtes Risiko bezüglich Aminoglykosid-Ototoxikosen bei Frühgeburten (1, 3, 7, 32). Demzufolge muß man unter Berücksichtigung unserer Kenntnisse über die Entstehung kindlicher Schwerhörigkeiten davon ausgehen, daß einer dieser genannten Faktoren oder die Faktoren in ihrer

Gesamtheit die Ausprägung eines Hörschadens bewirkt oder die Empfindlichkeit gegenüber Aminoglykosid-Antibiotika erhöht haben.

Wie bei dem Kind W. T., ebenfalls ein Frühgeborenes, so war auch in dem vorliegenden Fall, Kind F. B.-A., ein bilateraler Hochtonverlust als Zeichen einer typischen Aminoglykosid-Ototoxikose nachweisbar.

Auch bei dem Kind E. D. ist der Hörverlust vermutlich auf die Aminoglykosid-Therapie zurückzuführen. Bei diesem Kind erfolgte eine dreimalige Gentamicin-Therapie im Abstand von jeweils etwa acht Wochen (vgl. Tab. 12). Den anamnestischen Daten zufolge war der postnatale neurologische Status unauffällig; gegen sämtliche, das Innenohr potentiell schädigende Kinderkrankheiten war das Kind geimpft. Auch weitere, für das Auftreten einer Hörminderung bedeutsame Ursachen, z. B. Trauma, sind nicht bekannt.

Während man bei diesen drei Kindern mit sehr großer Sicherheit eine Aminoglykosid-bedingte Hörminderung annehmen kann, sind bei den Kindern M. M. und D. L. neben der Aminoglykosid-Ototoxikose auch weitere Ursachen möglich:

Das Kind M. M. litt im Säuglingsalter vermutlich an einer Meningitis, die per se bereits als Ursache der Hörstörung in Frage kommt. Einer prospektiven US-Studie zufolge tritt bei jedem 10. als Säugling oder Kleinkind von einer akuten bakteriellen Meningitis betroffenen Kind als häufigste

schwere Komplikation eine uni- oder bilaterale Hörverschlechterung bzw. Taubheit auf (17, 51). Dabei soll die antibakterielle Chemotherapie im Rahmen einer Hirnhautentzündung keinen Einfluß auf die Läsion des Innenohres bzw. Hörnerven haben (17, 51).

Beim Kind D. L. sprechen die niedrige Dosierung und der untypische Hörbefund eher gegen eine Aminoglykosid-bedingte Hörstörung. Da anamnestische Daten bezüglich eventueller Kinderkrankheiten mit möglicher Innenohrbeteiligung leider nicht vorliegen, läßt sich die Ursache der Hörminderung letztlich nicht exakt feststellen.

Bei den Kindern S. K. und E. S. - den Kindern mit der niedrigsten Behandlungsdauer und der niedrigsten Gesamtdosis im Rahmen der nachuntersuchten hörgeschädigten Kinder - könnten neben der Aminoglykosid-Therapie auch Masern als Ursache der Hörminderung in Frage kommen.

Auch bei Sch. S. sprechen Dosierung und Hörbefund eher gegen eine Aminoglykosid-Ototoxikose. Es ist jedoch kein anderer Kausalfaktor für die Hörschädigung ersichtlich, sodaß auch bei diesem Kind die tatsächliche Ursache nicht genau eruiert werden kann.

In der vorliegenden Untersuchung konnten bei acht der insgesamt 100 nachuntersuchten Kinder Hörschädigungen unterschiedlichen Schweregrades festgestellt werden. Bei drei bis vier dieser Kinder ist die Hörstörung auf eine Aminoglykosid-Ototoxikose zurückzuführen.

Bei Erwachsenen wird in der Literatur die Häufigkeit von Aminoglykosid-Ototoxikosen mit 2 - 3 % bis zu 24 % (2, 9, 38, 48) bzw. mit 20 - 30 % (22) angegeben. Somit läßt sich sagen, daß bei (Klein-)Kindern zumindest kein höheres Risiko besteht als bei Erwachsenen.

Gerade bei dieser Patientengruppe ist es aber von großer Wichtigkeit, Hörminderungen möglichst früh zu diagnostizieren, um, falls nötig, durch Anpassung eines entsprechenden Hörgerätes Störungen in der sprachlichen und geistigen bzw. der seelischen und sozialen Entwicklung vorzubeugen.

Mit der relativ neuen Methode der "brain stem evoked response audiometry", kurz BSERA, bei der mittels Computer-Analyse der Hirnstamm-Aktivität auf einen auditoriellen Stimulus hin die Empfindlichkeit des Gehörs getestet wird (3), hat sich erstmals die Möglichkeit einer objektiven Audiometrie ergeben, die es ermöglicht, Hörschädigungen auch schon im frühen Kindesalter zu erkennen (3), im Gegensatz zu den herkömmlichen Methoden der Kinderaudiometrie (z. B. Beobachtung der Verhaltensweisen auf einen Schallreiz hin), die vor dem 6. - 9. Lebensmonat nicht verlässlich eingesetzt werden können (3).

VI. ZUSAMMENFASSUNG

An 100 Kindern, die im Zeitraum von 1970 - 1976 als Frühgeburt, Normalgeburt, Säugling oder Kleinkind mit Aminoglykosiden behandelt worden sind, wurden retrospektiv audiometrische Kontrolluntersuchungen (Tonschwellen-Audiometrie und Impedanzmessung) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich Art und Häufigkeit von Aminoglykosid-Ototoxikosen bei Kindern und Erwachsenen bzw. der Häufigkeit kindlicher Hörstörungen allgemein mit Angaben in der Literatur verglichen.

Insgesamt wiesen 8 % der Kinder pathologische Befunde auf, die von einseitigen Schädigungen leichten Grades (3 %) über beidseitige Hochtonverluste leichten Grades (2 %) bis hin zu einseitiger Taubheit (3 %) reichten.

Bezüglich der Altersverteilung der erfaßten Hörstörungen ergab sich folgendes Bild: Bei einem von insgesamt 24 im Säuglingsalter (6 - 12 Monate), bei zwei von insgesamt 32 als Frühgeburt behandelten Kindern und bei drei von insgesamt 28 im (Klein-)Kindesalter (ab 1. Lebensjahr) behandelten Kindern waren Hörminderungen nachweisbar. Die meisten Hörstörungen fanden sich mit zwei bei insgesamt sechs Fällen in der Gruppe der in verschiedenen Altersstufen behandelten Kinder, während bei keinem der zehn in der Neonatal-Periode (bis 7. Lebenstag) behandelten Kinder eine Hörminderung nachzuweisen war.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß 4 - 5 der acht beobachteten Hörstörungen nach Art und Ausmaß (einseitige Taubheit, unilaterale Hörminderung in mittleren Frequenzbereichen) vermutlich anderer Genese sind (z. B. Meningitis), ergab sich in der vorliegenden Untersuchung eine Häufigkeit von Aminoglykosid-Ototoxikosen von höchstens 3 - 4 %. Berücksichtigt man das Ergebnis großer Reihenuntersuchungen, demzufolge etwa jedes 4. von 100 Kindern eine Hörstörung mehr oder minder schweren Grades aufweist, so läßt sich hieraus ableiten, daß eine Schädigung durch Aminoglykosid-Antibiotika noch in den Bereich des statistisch nachgewiesenen Rahmens von Hörstörungen im Kindesalter fällt.

Beim Vergleich der von uns gefundenen Häufigkeit von Aminoglykosid-Ototoxikosen bei Kindern mit den Angaben bei Erwachsenen (2 - 3 % bis zu 24 %), konnten wir feststellen, daß das Risiko einer Aminoglykosid-bedingten Schädigung im Kindesalter geringer oder zumindest nicht höher einzuschätzen ist als im Erwachsenenalter.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) Aperia, A., Broberger, O., Elinder, G. et al.:
Postnatal development of renal function in pre-term and full-term infants.
Acta Paediatr. Scand. 70 (1981) 183-187
- 2.) Arcieri, G. M., Falco, F. G., Smith, H. M., Hobson, L. B.:
Clinical research experience with gentamicin. Incidence of adverse reactions.
Med. J. Aust., Suppl. p. p. (1970) 30-32
- 3.) Assael, B. M., Parini, R., Rusconi, F.:
Ototoxicity of aminoglycoside antibiotics in infants and children.
Paediatr. Inf. Dis. 1/5 (1982) 357-365
- 4.) Barr, B.:
Teratogenic hearing loss.
Audiology (Basel) 21/2 (1982) 111-127
- 5.) Barza, M., Schleife, T.:
Drug therapy reviews: Antimicrobial spectrum, pharmacology and therapeutic use of antibiotics - part 4: Aminoglycosides.
Am. J. Hosp. Pharm. 34 (1977) 723-737
- 6.) Bernard, P. A., Pechere, J. C., Hebert, R.:
Altered objective audiometry in aminoglycosides-treated human neonates.
Arch. Oto-Rhino-Laryngol. 228/3 (1980) 205-210
- 7.) Bernard, P. A.:
Freedom from ototoxicity in aminoglycoside treated neonates: A mistaken notion.
Laryngoscope 91/12 (1981) 1985-1994
- 8.) Biesalski, P.:
Pädaudiologie.
Biesalski, P., Frank F. (Hrsg.), Phoniatrie-Pädaudiologie, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart/New York (1982) 355-403
- 9.) Black, R. E., Lau, W. K., Weinstein, R. J., Young, L. S., Hewitt, W. L.:
Ototoxicity of amikacin.
Antimicrob. Agents Chemother. 9 (1976) 956-961
- 10.) Boston Collaborative Drug Surveillance Program:
Drug induced deafness: A comparative study.
JAMA 224 (1973) 515-516

- 11.) Brook, I.:
Clindamycin in treatment of chronic recurrent suppurative otitis media in children.
J. Laryngol. Otol. 94/6 (1980) 607-615
- 12.) Camarda, V., Moreno, A. M., Boschi, A., Di Carlo, G., Saponara, S., Saponara, M.:
Vestibular ototoxicity in children: A retrospective study of 52 cases.
Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 3/3 (1981) 195-198
- 13.) Cojocel, C., Hook, J. B.:
Aminoglycoside nephrotoxicity.
Trends Pharmacol. Sciences 4 (1983) 174-179
- 14.) Crifo, S., Antonelli, M., Gagliari, M., Lucarelli, N., Marcolini, P.:
Ototoxicity of aminoglycoside antibiotics in long-term treatment for cystic fibrosis.
Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2 (1980) 251-253
- 15.) Dayal, V. S., Kokshanian, A., Mitchell, D. P.:
Combined effects of noise and kanamycin.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 73 (1971) 387-390
- 16.) Dieroff, H. G.:
Efficiency of subjective audiometry in children up to the third year of age.
Audiology 19 (1980) 94-100
- 17.) Dodge, P. R. et al.:
Prospective evaluation of hearing impairment as a sequela of acute bacterial meningitis.
N. Engl. J. Med. 311 (1984) 869-874
- 18.) Douek, E., Didson, H. C., Bannister, L. H., Ashcroft, P., Humphries, K. N.:
Effect of incubator noise on the cochlea of the newborn.
Lancet 20 (1976) 1110-1113
- 19.) Elfving, J., Pettay, O., Raivio, M.:
A follow-up study on the cochlear, vestibular and renal function in the newborn period.
Chemotherapy 18 (1973) 141-153
- 20.) Eviatar, L., Eviatar, A.:
Aminoclycoside ototoxicity in the neonatal period: Possible etiologic factor in delayed postural control.
Otolaryngol. Head Neck Surg. 89/5 (1981) 818-821

- 21.) Eviatar, L., Eviatar, A.:
The development of head control and vestibular responses in infants treated with aminoglycosides.
Dev. Med. Child. Neurol. 24/3 (1982) 372-379
- 22.) Faden, H., Deshpande, G., Grossi, M.:
Renal and auditory toxic effects of amikacin in children with cancer.
Am. J. Dis. Child. 136/3 (1982) 223-225
- 23.) Federspil, P.:
Zur Ototoxizität der Aminoglykosid-Antibiotika.
Infection 4/4 (1976) 239-248
- 24.) Federspil, P.:
Ototoxizität von Antibiotika unter besonderer Berücksichtigung der Lokalbehandlung.
HNO-Praxis heute 2 (1982) 2-33
- 25.) Federspil, P.:
Prophylaxe der Ototoxizität von Aminoglykosid-Antibiotika.
Informationsforum Arzneimitteltherapie 1/6 (1983) 187-193
- 26.) Finitzo-Hieber, T., McCracken, G. H. jr., Roeser, R. J., Allen, D. A., Chrane, D. F., Morrow, J.:
Ototoxicity in neonates treated with gentamicin and kanamycin: Results of a four-year controlled follow-up study.
Pediatrics 63/3 (1979) 443-450
- 27.) Gatell, J. M. et al.:
Therapeutisches Drug-Monitoring von Antibiotika.
Antimicrob. Ag. Chemother. 23 (1983) 897-901
- 28.) Henry, K. R., Chole, R. A., McGinn, M. D., Frush, D. P.:
Increased ototoxicity in both young and old mice.
Arch. Otolaryngol. 107/2 (1981) 92-95
- 29.) Hinshaw, H. C., Feldman, W. H.:
Streptomycin in the treatment of clinical tuberculosis: A preliminary report.
Proc. Mayo Clin. 20 (1975) 313-318
- 30.) Howard, J. B., McCracken G. H.:
Pharmacological evaluation of amikacin in neonates.
Antimicrob. Ag. Chemother. 8 (1975) 86

- 31.) Illberg v., C.:
Hörschäden durch Aminoglykosid-Antibiotika.
Diagnostik 9 (1976) 573-575
- 32.) Jauhiaiainen, T., Kohonen, A., Jauhiaiainen, M.:
Combined effect of noise and neomycin on the cochlea.
Acta Otolaryngol. 73 (1972) 387-390
- 33.) Johnsonbaugh, R. E., Drexler, H. G., Light, I. J.,
Sutherland, J. M.:
Familiar occurrence of drug induced hearing loss.
Am. J. Dis. Child 127 (1974) 245-247
- 34.) Johnsson, L.-G., Hawkins, J. E., Kingsley, T. C.,
Black, F. O., Matz, G. J.:
Aminoglycoside-induced cochlear pathology in man.
Acta Otolaryngol. 383 (1981) 2-19
- 35.) Knothe, H.:
Aminoglykoside - Richtlinien für die Therapie in der
Klinik.
Umwelt und Medizin, Verlagsges. mbH Frankfurt/Main (1984)
- 36.) Kroese, A. B. A., Bercken van den, J.:
Dual action of ototoxic antibiotics on sensory hair cells.
Nature 283 (1980) 395-396
- 37.) Kuschinsky, G., Lüllmann, H., Peters, T.:
Aminoglykoside.
Kuschinsky, G., Lüllmann, H., Peters, I. (Hrsg.),
Pharmakologie und Toxikologie, Georg-Thieme-Verlag,
Stuttgart/New York (1981) 345-348
- 38.) Lane, A. Z., Wright, G. E., Blair, D. C.:
Ototoxicity and nephrotoxicity of amikacin: An overview
of phase II and phase III experience in the United States.
Am. J. Med. 62 (1977) 911-918
- 39.) Lang, E.:
Die Aminoglykosid-Antibiotika.
Antibiotika in der Praxis (Wien) 2 (1976) 65
- 40.) Marget, W., Tegtmeier, W.:
Irreversible Toxizität nach extremen Überdosierungen von
Streptomycin im Neugeborenen- und Säuglingsalter.
Arzneimittel-Forsch. (Drug-Res.) 22 (1972) 2124-2126

- 41.) Marre, R., Tarara, M., Louton, T., Sack, K.:
Age dependent nephrotoxicity and the pharmacokinetics of gentamicin in rats.
Eur. J. Pediatr. 133 (1980) 25-29
- 42.) Martin, A. J., Smalley, C. A., George, R. H.,
Healing, D. E., Anderson, C. M.:
Gentamicin and tobramycin compared in the treatment
of mucoid pseudomonas lung infections in cystic
fibrosis.
Arch. Dis. Child 55/8 (1980) 604-607
- 43.) Mees, K.:
Ototoxische Medikamente.
Der Arzneimittelbrief 18/1 (1984) 1-3
- 44.) Milner, R. D. G., Milner, G. R., Lancaster, D.:
Tissue gentamicin concentrations in the newborn and
adult rat.
Pediatr. Res. 13 (1979) 161-166
- 45.) Morrozov, A. B., Tocarev, O. P.:
Scientific and methodologic prerequisites for the
organization of early detection of auditory disorders
in children.
Vestn. Otorhinolaryngol. 44/5 (1982) 26-30
- 46.) Neu, H. C., Bendush, C. L.:
Ototoxicity of tobramycin: A clinical overview.
J. Infect. Dis. suppl. 134 (1976) 206-218
- 47.) N'guyen, P., Dumont, C., Boissier, J. R.:
Comparative ototoxic effects of RU 25434, ampicillin
and neomycin in guinea-pigs.
Acta Pharmacol. Toxicol. 46/4 (1980) 289-292
- 48.) Parini, R., Rusconi, F., Cavanna, G., Vigliani, E.,
Cornacchia, L., Assael, B. M.:
Evaluation of the renal and auditory function of
neonates treated with ampicillin.
Dev. Pharmacol. Ther. 5/1-2 (1982) 33-46
- 49.) Rauch, S.:
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.
Kümmerle, H. P., Goossens, N. (Hrsg.), Klinik und Therapie
der Nebenwirkungen, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart
(1973) 162-190
- 50.) Roberts, J. L., Davis, H., Phon, G. L., Reichert, T. J.,
Sturtevant, E. M., Marshall, R. E.:
Auditory brainstem responses in preterm neonates:
Maturation and follow-up.
J. Pediatr. 101/2 (1982) 257-263

- 51.) Swartz, M. N.:
Bacterial meningitis. More involved than just the
meningitis.
N. Engl. J. Med. 311 (1984) 912-914
- 52.) Siegel, J. D., McCracken, G. H. jr.:
Sepsis neonatorum.
N. Engl. J. Med. 304/11 (1981) 642-647
- 53.) Simmons, F. B.:
Patterns of deafness in newborns.
Laryngoscope 90/3 (1980) 448-453
- 54.) Stockhorst, E., Schacht, J.:
Radioactive labeling of phospholipids and proteins by
cochlear perfusion in the guinea-pig and the effect of
neomycin.
Acta Otolaryngol. (Stockh.) 83 (1977) 401-409
- 55.) Stupp, H., Küpper, K., Lagler, H., Quante, M.:
Inner ear concentrations and ototoxicity of different
antibiotics in local and systemic application.
Audiology 12 (1973) 350-363
- 56.) Vogelstein, B., Kowarski, A., Lietman, P. S.:
The pharmacokinetics of ampicillin in children.
J. Pediatr. 91 (1977) 333-339
- 57.) Winkel, S., Bonding, P., Kildegaard, L. P., Roosen, J.:
Possible effects of kanamycin and incubation in newborn
children with low birth weight.
Acta Pediatr. Scand. 67 (1978) 709
- 58.) Yow, M. D., Teng, N. E., Bangs, J. et al.:
The ototoxic effects of kanamycin sulfate in infants and
children.
J. Pediatr. 60 (1962) 230

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. K. M e e s danke
ich für die freundliche Überlassung des Themas
und die tatkräftige Unterstützung bei der Durch-
führung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. W. M a r g e t und Frau
Prof. Dr. med. K. S c h o r n möchte ich mei-
nen Dank aussprechen für die zahlreichen Anregun-
gen bei der Auswertung der Krankengeschichten und
der Audiogramme.

LEBENS LAUF

Name: FLEISCHMANN, Christine

Geboren: 09.10.1959 in Babenhausen

Eltern: Fleischmann, Johann
Fleischmann, Emilie, geb. Hartl

Schulbildung: 1966 - 1970 Grundschule in Babenhausen
1970 - 1979 Gymnasium Krumbach/Schwaben
1979 Abitur

Studium: Ab Sommersemester 1980
Studium der Zahnheilkunde an der
Ludwig-Maximilians-Universität München
April 1981
Naturwissenschaftliche Vorprüfung
für Zahnärzte
Oktober 1982
Zahnärztliche Vorprüfung
August 1985 - Januar 1986
Zahnärztliche Prüfung

